



INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, UNIVERSITY OF SZEGED

Head: Professor Ferenc Fülöp PhD, DSc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET

Igazgató: Dr. Fülöp Ferenc MTA rendes tagja, egyetemi tanár

☐: fulop@pharm.u-szeged.hu

✉: H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

☎: (36-62) 545-564; fax: (36-62) 545-705

http://www.pharm.u-szeged.hu/gyki



Telített 1,3-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériája – szubsztituens hatások vizsgálata, szintetikus alkalmazás című OTKA pályázat záró jelentése

Munkánk a pályázati terveknek megfelelően az 1,3-X,N heterociklusos vegyületek gyűrű-lánc tautomériájának jobb megismerésére, a vizsgált jelenség alkalmazhatóságára, és a gyakorta fellelhető irodalmi ellentmondások tisztázására irányult. Az összefoglaló jelentés időrendileg mutatja be a legfontosabb eredményeket.

Az 1- vagy 2-naftol és az 1- vagy 2-naftaldehid ammónia jelenlétében végzett Mannich-típusú kondenzációjával, a megfelelő naftoxazin intermediereken keresztül, négy új, primer aminonaftolt állítottunk elő. Az aminonaftolok paraformaldehides, 4-nitrobenzaldehydes, foszfénes és 4-klórfenil-izotiocianátos gyűrűzárásaival új heterociklusos vegyületeket készítettünk, melyek térszerkezetét DFT kvantumkémiai számítások és NMR spektroszkópiás módszerek kombinációjával tanulmányoztuk. Azt találtuk, hogy az előállított 1,3-O,N-heterociklusok konformációját a 2-helyzetű szénatom sp² vagy sp³ hibridizációja jelentősen befolyásolja.

Megállapítottuk, hogy az aminoalkil-naftolok és az aminoalkil-kinolinok három komponensű, egylombikos Mannich-reakcióval történő előállításában az ammónium-karbamát és az ammónium-hidrogénkarbonát hatékony ammoniaforrásként használható.

Tetrahydroizokinolin vázas diaminek és hidrazinoalkoholok 4-izotiocianátó-4-metil-2-pentanonnal végzett diasztereoselektív dominó gyűrűzárásaival új nitrogénhídős tetraciklusokat állítottunk elő, melyek alapvázai (4,4a,6,7,11b,12-hexahidro-3*H*-pirimido[6',1':2,3]-imidazo[5,1-*a*]izokinolin, 4,4a,6,7,12,13-hexahidro-3*H*,11*bH*-pirimido[6',1':2,3]pirimido[6,1-*a*]izokinolin, 1,7,8,12b,13,14a-hexahidro-2*H*-pirimido-[6',1':2,3][1,3,4]oxadiazino[5,4-*a*]izokinolin és 4,4a,6a,7-tetrahidro-3*H*,6*H*,12*H*-pirimido[6',1':2,3][1,3,4]oxadiazino[4,5-*b*]izokinolin) új gyűrűrendszerek. A tetraciklusok konfigurációját és kedvezményezett konformációját NMR spektroszkópiával és molekulamodellezési számításokkal határoztuk meg.

Új, környezetbarát eljárást fejlesztettünk ki spriopiperidinek előállítására. Megállapítottuk, hogy a 2-aminokarbohidrazidok és az 1-benzil-4-piperidon vízki-lépéssel járó spirociklizációja katalizátor hozzáadása nélkül, vízben is lezajlik, és az oldatból nagy tisztaságú gyűrűzárt termék kristályosodik ki, kiváló termeléssel.



INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, UNIVERSITY OF SZEGED

Head: Professor Ferenc Fülöp PhD, DSc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET

Igazgató: Dr. Fülöp Ferenc MTA rendes tagja, egyetemi tanár

E-mail: fulop@pharm.u-szeged.hu

☒: H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

☎: (36-62) 545-554; fax: (36-62) 545-705

http://www.pharm.u-szeged.hu/gyki



Tanulmányoztuk az etil-(exo-2-azabicyclo[2.2.1]heptán-3-karboxilát) enantiomerek, mint nemracém, királis, biciklusos prolin-észterek heterociklusos kémiai alkalmazási lehetőségeit. A megfelelő karbamid- és tiokarbamid-származékok savas gyűrűzárásaival hidantoinokat és tiohidantoinokat készítettünk. A balra forgató aminoészter redukciójával nyert aminoalkohol átalakításaival pedig 5,8-metanooxazolo- és tiazolo[3,4-a]piridin-származékokhoz jutottunk. Az előállított vegyületek szerkezetét, sztereokémiáját és relatív konfigurációját NMR módszerekkel határoztuk meg.

Nagyszámú 2,2-diszubsztituált kinazolin-4-on egyszerű, könnyen végrehajtható szintézisét oldottuk meg „zöld” körülmények között vízben, vagy oldószer nélkül, 2-amino-karboxamidok ketonokkal történő gyűrűzárásával. Dihidroizokinolinok, izonitrilek és benzil-klórformiát háromkomponensű Ugi reakciója, majd a képződő termékek hidrolízise tetrahydroizokinolin-1 karbonsavakat eredményezett. A hidrolízis racemizációval, vagy epimerizációval zajlódtott le, ily módon az eljárás csak korlátozott lehetőségeket hordoz. Gyűrű-lánc tautomeriát mutató közti terméken keresztül lezajló dominó reakcióval új típusú tetra- és pentaciklusos laktámok szintézisét oldottuk meg kiváló diasztereoselektivitással. Az előállított vegyületek a Gyógyszerkémiai Intézet vegyülettárát gazdagítják, és a jövőben kerülnek hatástani vizsgálatokra.

Módosított Mannich reakciók során 1- és 2-naftolból illetve heterociklusos analógjaikból kiindulva számos új heterociklust állítottunk elő. Aminometilnaftolból dihydroizokinolinokkal, új pentaciklusos oxazinokat nyertünk. E közleményünket a Synfact folyóirat méltatta: <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synfacts>. A nemrégiben megjelent irodalmi adatokkal (*Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 2175-2182) szemben bizonyítottuk, hogy a 2-amino-feniletanol és a 2-amino-fenilpropanol aromás aldehidekkel oldatfázisban háromkomponensű tautomer elegyet alkot, melyek aránya Hammett típusú egyenlettel írható le.

A naft[1,2-e][1,3]oxazino[3,2-c]kinazolin-13-on származékok szintézisét a benziloxikarbonil-védett köztiterméknek oldószermentes körülmények között végrehajtott MeONa-os gyűrűzárásával valósítottuk meg. A reakciót kiterjesztettük a 15 helyezetben más aril szubsztituenst tartalmazó naftoxazinokinazolinon származékok szintézisére is. A reakció köztitermékei oldatban 300 K-en, háromkomponensű tautomer elegy formájában lehetnek jelen, mely a nyílt láncú forma (**A**) mellett tartalmazhat két naftoxazin epimert. A DMSO-ban felvett NMR spektrumok értékelése során egy új nyílt láncú forma jelenlétét tapasztaltuk, mely az aril



INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, UNIVERSITY OF SZEGED

Head: Professor Ferenc Fülöp PhD, DSc

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM, GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET

Igazgató: Dr. Fülöp Ferenc MTA rendes tagja, egyetemi tanár

✉: fulop@pharm.u-szeged.hu

✉: H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

☎: (36-62) 545-564; fax: (36-62) 545-705

http://www.pharm.u-szeged.hu/gykl



szubsztituens és a C=N kettős kötés közötti konjugáció kialakulásának lehetőségével magyarázható

A kedvezményezett konformerek és konformációs egyensúlyok figyelembevételével a vegyületek összes lehetséges konfigurációs lehetőségét megvizsgáltuk. A kísérleti NMR paraméterek minden esetben összhangban voltak az elméleti számítások eredményeivel. A fenil-10,11-dihidro-8*H*,15*bH*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]kinazolin-10-on konformáció-analízise alapján az oxazin gyűrű a *boríték*, és a kinazonon gyűrű a *csavart kád* konformációt; míg a naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin-13-onokban az oxazin gyűrű a *csavart szék* konformációt preferálja, a kinazonon gyűrű pedig majdnem planárisnak bizonyult.

Az 1-(amino(2-aminofenil)metil)-2-naftol és 1-(amino(2-hidroxifenil)metil)-2-naftol reakciója glutárdialdehiddel új piperidinnel-kondenzált kinazolino-naftoxazint és benzoxazinonaftoxazint eredményezett. A vegyületek diasztereoselektíven képződtek, a NOESY mérések pedig a H-7*a*, H-15*b* és H-10*a* atomok $H-7a \xleftarrow{\text{transz}} H-15b$; $H-10a \xleftarrow{\text{cisz}} H-15b$; $H-7a \xleftarrow{\text{transz}} H-10a$ relatív térállását támasztották alá.

A tématerületen két összefoglaló közleményt is írtunk, mindkettő a 2013-as évben jelent/jelenik meg [I. Szatmári, F. Fülöp: Syntheses, transformations and applications of aminonaphthol derivatives prepared via modified Mannich reactions *Tetrahedron*, **69**, 1255-1278 (2013). Renáta Csütörtöki, István Szatmári, Ferenc Fülöp: Syntheses of amido-, carbamido- and carbamatoalkylnaphthols *Current Organic Synthesis*, nyomdában.

A kutatások során nemzetközi folyóiratokban összesen 23 közlemény jelent meg, melyek összimpakt faktora 47,671.

Szeged, 2013. június 17.



Prof. Dr. Fülöp Ferenc
akadémikus
témavezető